



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Description des caractéristiques clinico-pathologiques et analyse
de la survie des patients atteints d'adénocarcinome gastrique
lié à Epstein Barr Virus**

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2020 à 18 heures

Au Pôle Formation

Par Tchalla AMETO

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESEN

Assesseurs : Madame le Docteur Florence RENAUD

Madame le Docteur Anne PLOQUIN

Directrice de thèse :

Madame le Professeur Clarisse EVENO

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS
RESUME
INTRODUCTION	1
I. Généralités	1
II. Définition.....	3
III. Diagnostic clinique et histologique.....	5
IV. Prise en charge thérapeutique.....	7
V. Objectifs.....	7
PATIENTS ET METHODES	8
I. Population.....	8
II. Diagnostic histologique de l'Epstein Barr Virus	9
III. Analyse statistique	10
RESULTATS.....	12
I. Caractéristiques de la population étudiée	13
1. Caractéristiques démographiques	13
2. Caractéristiques clinico-pathologiques	13
3. Prise en charge chirurgicale et complications post opératoires.....	14
II. Appariement et analyse de survie	16
1. Analyse comparative de survie entre les deux populations avec inclusion des patients métastatiques.....	16
A. Description de la population.....	16
B. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence.....	18
C. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant dans les deux groupes.	20
D. Comparaison de la survie globale et de la survie sans récurrence des deux groupes ayant reçu le traitement néoadjuvant	23
2. Analyse comparative de survie entre les deux populations après exclusion des patients métastatiques	25
A. Description de la population.....	25
B. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence.....	27
C. Analyse de la survie globale et la survie sans récurrence des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant	29
DISCUSSION	32
CONCLUSION	41
LISTE DES FIGURES	42
LISTE DES TABLEAUX	43
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44

LISTE DES ABREVIATIONS

ACRG : Asian Cancer Research Group

ADCI : Adénocarcinome à cellules indépendantes

ADKaEBV : Adénocarcinome à Epstein Barr Virus

ADKnEBV : Adénocarcinome Non à Epstein Barr Virus

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASA : American Society of Anesthesiologists

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intrapéritonéale

CSL : Carcinome à Stroma Lymphoïde

EBV : Epstein Barr Virus

GS : Génome stable

LELC : Lymphoepithelioma-like Carcinoma

MSI : instabilité microsatellitaire

MSS : microsatellite stable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PD-L-1/2: Programmed cell death Ligand 1 et 2

R0 : résection macroscopiquement et microscopiquement complète

R1 : résection microscopiquement incomplète

R2 : résection macroscopiquement incomplète

RLC : Réaction Lymphoïde Crohn's like

SSR : Survie Sans Récidive

TCGA : The Cancer Genome Atlas

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Tumor Node Metastasis

TRG : Tumor Regression Grade

RESUME

Objectifs: L'ADKaEBV est une entité décrite dans la classification moléculaire du TCGA dont les caractéristiques sont mal connues. Le but était de comparer ses caractéristiques par rapport à celles des adénocarcinomes gastriques non liés à l'EBV (ADKnEBV).

Méthodes: Les données entre août 1994 et mars 2019 ont été analysées. L'infection à l'EBV était détectée par hybridation *in situ* à partir de tissu-microarrays. Pour analyser la survie, les patients à ADKaEBV ont été appariés aux patients ADKnEBV sur les critères oncologiques pronostiques (sexe, ASA, localisation tumorale, traitement néo-adjuvant, stade TNM, marge de résection chirurgicale).

Résultats: 22 patients (5.2%) présentaient un ADKaEBV sur 417 analysés. L'ADKaEBV était plus fréquent chez les hommes (95,5%) et était situé majoritairement au niveau du 1/3 supérieur de l'estomac (72,7%). Plusieurs sous-types histologiques étaient souvent associés au sein d'une même tumeur et un stroma lymphoïde était une caractéristique majeure des ADKaEBV (22 vs 0,5%). Les patients à ADKaEBV présentaient une tendance à une meilleure survie globale et sans récurrence proche de la significativité respectivement $p=0,064$; (HR=2,71; IC 95%: [0,94–7,80]), $p=0,072$; (HR=2,41, IC 95%: [0,92–6,31]). Ces résultats se confirmaient après exclusion des patients métastatiques ($n=3$), avec une survie globale et une survie sans récurrence meilleure, respectivement $p=0,050$ (HR=3,33; IC 95% [0,99–11,1]), $p=0,036$ HR=3,63; IC 95% [1,08–12,15].

Conclusion: Les ADKaEBV représentent une entité clinico-pathologique à part. De façon intéressante, leur profil histologique apparaissait hétérogène. Ils ont un meilleur taux de survie globale et sans récurrence après appariement sur les critères pronostiques.

INTRODUCTION

I. Généralités

Malgré la baisse de son incidence sur les cinq dernières décennies, Le cancer gastrique est l'une des tumeurs malignes les plus fréquentes du tractus digestif et occupe la troisième place des décès par cancer (1). Quatre-vingts dix pourcent des cancers gastriques sont des adénocarcinomes dont le facteur de risque principal est l'infection à l'*Hélicobacter pylori* (2).

Si la résection chirurgicale reste la référence dans la prise en charge thérapeutique curative des cancers de l'estomac résécable, ces dernières décennies ont été marquées surtout à partir de 2005 par la prise en charge multimodale avec la chimiothérapie péri-opératoire qui est devenue la référence permettant une amélioration de la survie (3). Cependant le pronostic des cancers gastriques tous stades confondus demeure sombre avec 20% à 30% de survie à 5 ans (4).

Jusqu'à récemment, les cancers gastriques étaient classés selon un modèle histologique classique selon Lauren ou selon L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (5)(6). Depuis l'avènement de la biologie moléculaire avec les biomarqueurs tumoraux (MSI, HER2, PD-L1 ...), les classifications de Lauren et celle de l'OMS, basées sur la description histologique, ont bénéficié d'un apport supplémentaire permettant une meilleure sélection des patients pour des thérapeutiques ciblés. Les classifications de Lauren et OMS ne correspondent que partiellement aux événements biomoléculaires sous-jacents qui conduisent à la tumorigenèse.

En 2014 et en 2015, le projet Cancer Genome Atlas (TCGA) et les travaux de l'Asian Cancer Research Group (ACRG) ont proposé quatre sous types

d'adénocarcinomes gastriques et définissant leur localisation anatomique préférentielle, basés sur des études génomiques, transcriptomiques et épigénétiques à grande échelle (7) (figure1).

On distingue ainsi dans le TCGA les adénocarcinomes :

- liés à l'infection par le virus Epstein Barr Virus (EBV) (8,8%)
- Avec instabilité microsatellitaire (MSI) (21,7%)
- Génome Stable (GS) (19,7%)
- Chromosomique Instable (49,8%)

Dans la prise en charge il est recommandé de déterminer le statut microsatellitaire (instable, MSI ou stable, MSS) des adénocarcinomes gastriques au stade localisé comme métastatique. En effet Smyth et al. ont objectivé par une analyse à posteriori de l'étude MAGIC, que les patients du sous-groupe MSI non traités par chimiothérapie ont un excellent pronostic (médiane de survie globale non atteinte à 11,6 mois) alors que les patients MSI traités par chimiothérapie péri-opératoire ont une survie particulièrement limitée (9 mois de médiane de survie). Parmi les patients ayant eu une résection chirurgicale seule, la médiane de la survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe MSI contre 20,5 mois dans le groupe MSS ($p = 0,09$). En revanche, parmi les patients qui ont eu une chimiothérapie péri-opératoire, la durée médiane de survie était de 9,6 mois dans le groupe MSI contre 19,9 mois dans le groupe MSS ($p = 0,03$) suggérant un effet délétère de la chimiothérapie péri opératoire dans le groupe MSI (8). Le statut MSI/dMMR est devenu un biomarqueur pronostique. Les tumeurs MSI sont caractérisées par un plus grand nombre de mutations et une hyperméthylation par rapport aux autres sous types.

Le taux particulièrement élevé de mutations somatiques dans ces tumeurs favorise l'expression de néo-antigènes capables de provoquer une réponse immunitaire à l'origine d'un infiltrat important de lymphocyte T CD8+, ce qui rend les tumeurs MSI accessibles à l'immunothérapie. Le mécanisme exact de leur chimiorésistance n'est pas élucidé.

Ainsi, du fait de leurs caractéristiques très particulière, les adénocarcinomes gastriques sont divisés en deux grands types: les MSI et les MSS (EBV positif, Génome stable, statut chromosomique instable).

Le but de cette nouvelle classification moléculaire (TCGA) était de déterminer les facteurs qui peuvent aider à mieux sélectionner les patients pour des traitements ciblés. Malgré ces avancées, il existe peu de connaissances sur l'efficacité des chimiothérapies standards dans les cancers gastriques en fonction de la classification moléculaire.

Parmi les tumeurs MSS, les adénocarcinomes à Epstein Barr Virus (ADKaEBV) retiennent une attention particulière car présentent des caractéristiques intrinsèques notamment leur caractère immunogène fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques. Ces tumeurs sont rares et peu étudiées dans la littérature. Les études sont controversées sur leur survie et leur réponse à la chimiothérapie standard (9–11).

II. Définition

L'ADKaEBV est défini par la présence de l'EBV dans les cellules néoplasiques. Il représente environ 10 % des adénocarcinomes gastriques (12) (13).

L'EBV appartient à la famille des Herpes viridae. Il est présent dans des tumeurs lymphoïdes de type Burkitt, ou les tumeurs épithéliales de la sphère nasopharyngée (14). L'association avec l'adénocarcinome gastrique a été mise en évidence en 1990 mais le rôle exact de l'EBV dans la tumorigenèse du cancer gastrique reste à ce jour inconnu (15).

Dans la littérature l'ADKaEBV est observé chez les patients plus jeunes avec une moyenne d'âge à 60 ans, à prédominance masculine avec un rapport H/F allant de 2 à 3 pour 1 et souvent développé au niveau du 1/3 proximal de l'estomac (16).

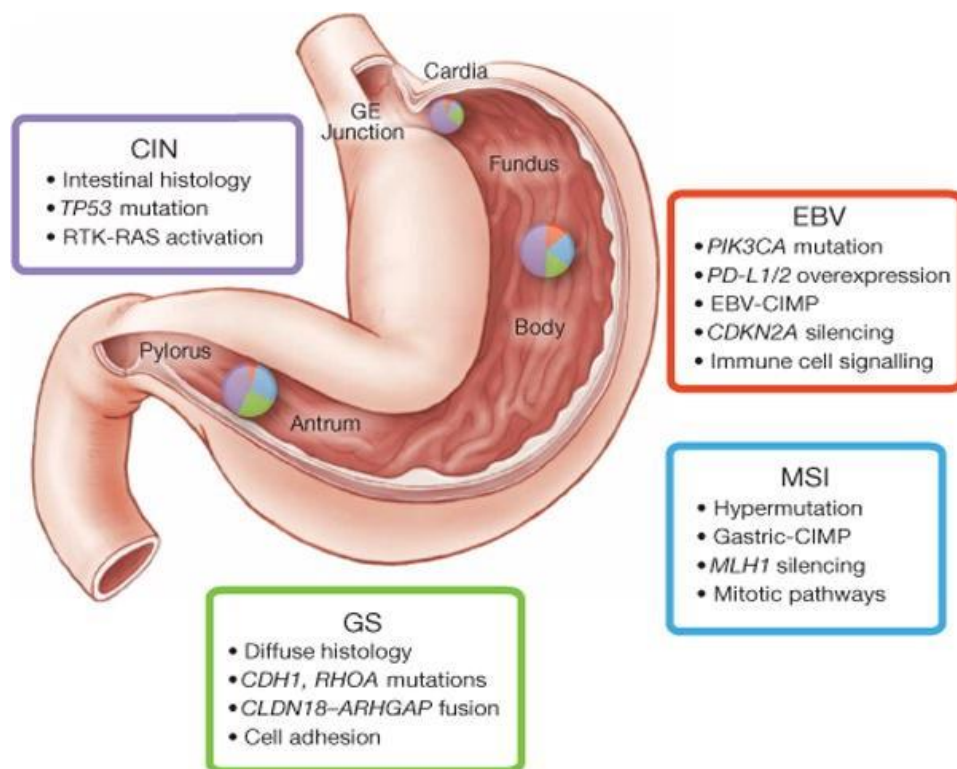


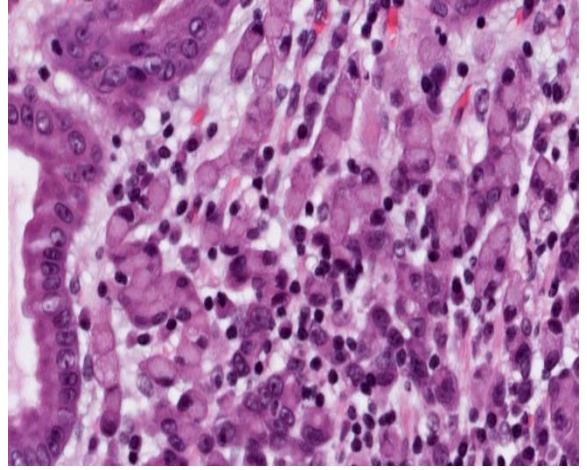
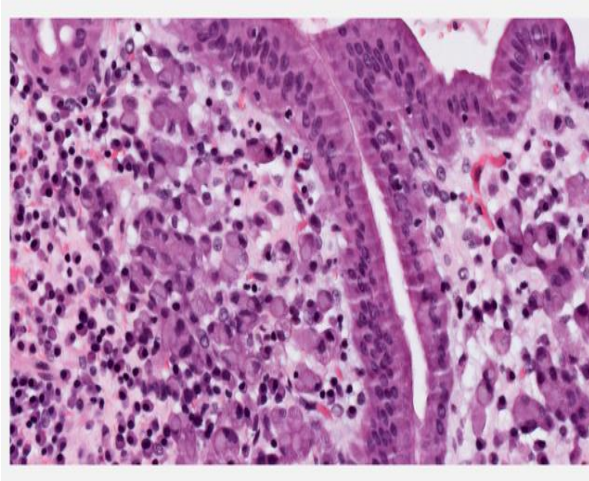
Figure 1: Classification moléculaire du cancer gastrique selon « The Cancer Genome Atlas » (7).

III. Diagnostic clinique et histologique

Cliniquement, les ADKaEBV n'ont pas de particularité par rapport aux autres sous-groupes. Le diagnostic est fait sur l'analyse anatomopathologique des biopsies tumorales. En endoscopie, les ADKaEBV se présentent sous la forme d'une lésion superficielle déprimée ou ulcérée prédominant dans le tiers supérieur de l'estomac (17). La présence de l'EBV est détectée par la mise en évidence des ARN non-codants EBER 1 et 2 du virus EBV, par hybridation *in situ* chromogénique (CISH, chromogenic in situ hybridation) (Figure 2).

Sur le plan histologique, l'ADKaEBV se présente majoritairement sous la forme histologique de carcinome à stroma lymphoïde (CSL), qui a été rapportée à l'origine par Watanabe et al. (18). Le CSL est un adénocarcinome mal différencié avec une infiltration lymphocytaire diffuse et intense et ressemble au carcinome nasopharyngien à EBV. L'incidence des CLS serait de 3 à 4 % de tous les cancers gastriques. Plus de 80 % des CLS sont liés à l'EBV (19), alors que l'EBV a été observé dans 5 à 10 % des cas de cancers gastriques de type ordinaire qui présentent des caractéristiques d'adénocarcinome modérément ou faiblement différencié avec diverses infiltrations lymphocytaires. Certains auteurs ont proposé que L'ADKaEBV soit divisé en trois sous-types histologiques basés sur la caractérisation microscopique de la réponse immunitaire des cellules de l'hôte : le carcinome de type lymphoépithéliome (LELC), le carcinome avec réaction lymphoïde de type maladie de Crohn (RLC), qui est défini par trois follicules lymphoïdes ou plus avec des centres germinaux actifs à la limite avancée de la tumeur, et l'adénocarcinome de type conventionnel, dans lequel on objective une infiltration de lymphocytes dispersés avec une desmoplasie importante en l'absence de follicule lymphoïde ou avec quelques agrégats lymphoïdes (20) (21).

A



B

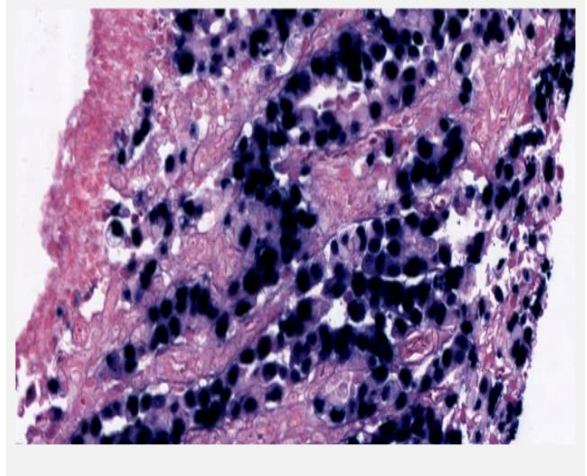
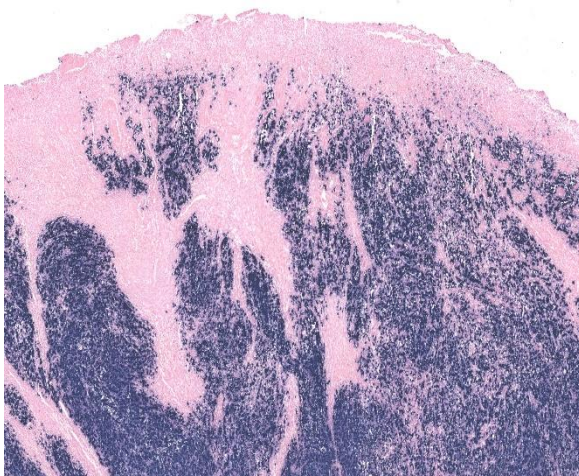


Figure 2 : Adénocarcinome gastrique type intestinal (A) ; résultats après hybridation in situ EBV + (B). *F. Renaud ; CBP, CHRU Lille*

IV. Prise en charge thérapeutique

Actuellement la prise en charge thérapeutique des ADKaEBV est similaire à celle des autres adénocarcinomes gastriques. Compte tenu d'un taux d'incidence faible de l'ADKaEBV, la majorité des études portait sur des petits effectifs. Il existe peu de connaissances à ce jour sur l'ADKaEBV, en particulier la réponse histologique au traitement par la chimiothérapie standard évaluée par le grade de régression tumorale (TRG, Tumor Regression Grade) et les résultats en terme de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale.

Bien que les données sur les patients soient limitées, il était objectivé une certaine résistance de l'ADKaEBV aux régimes de chimiothérapie actuelles, notamment le docétaxel (22) et le 5-FU (23).

L'ADKaEBV se caractérise par des altérations moléculaires récurrentes telles que des mutations de *PIK3CA*, un phénotype méthylateur extrême au niveau de l'ADN, et des amplifications touchant plus particulièrement JAK2, PD-L1, et PD-L2 (7). Par conséquent, les agents déméthylants, les inhibiteurs PI3K ou JAK2, et les immunothérapies ciblées pourraient être efficaces dans le traitement de l'ADKaEBV (24).

V. Objectifs

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les caractéristiques clinico-pathologiques des patients atteints d'ADKaEBV pris en charge au CHU de Lille et d'analyser leur survie par rapport aux autres types d'adénocarcinomes gastriques au sein de la population MSS non EBV.

PATIENTS ET METHODES

I. Population

Il s'agit d'une série rétrospective et monocentrique qui regroupe l'ensemble des patients chez qui le diagnostic d'adénocarcinome gastrique a été confirmé histologiquement et ayant eu une prise en charge chirurgicale au CHU de Lille entre août 1994 et mars 2020. Ont été réalisés soit des gastrectomies totales ou partielles associées à un curage oncologique. Certains patients ont eu une prise en charge chirurgicale palliative dans les situations métastatiques en cas d'occlusion ou d'hémorragie digestive.

Ont été exclus les patients avec un statut MSI et les décès survenus en post-opératoire immédiat (< 30 jours). Les données de la littérature sur les adénocarcinomes gastriques avec une instabilité microsatellitaire sont nombreuses et ont permis de connaître mieux les caractéristiques et la survie de ce type de tumeurs gastriques. Nous nous sommes donnés le but de comparer les adénocarcinomes liés à EBV aux autres types MSS. Les décès post opératoires immédiats ont été exclus pour permettre le calcul de la survie liée à la maladie et diminuer la part des complications post - opératoires immédiates ayant conduit aux décès.

Les données démographiques d'intérêt étaient: l'âge, le sexe, le score ASA (American Society of Anesthesiologists), le score OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Les données péri-opératoires comportaient le type d'intervention chirurgicale, la localisation tumorale (cardia, corps, antrum ou pangastrique), l'étendue du curage ganglionnaire, la survenue de complications post opératoires. Les données histologiques analysées comprenaient le type histologique selon la classification de l'OMS, le nombre de ganglions dans le curage et l'envahissement tumoral

ganglionnaire, la classification TNM selon AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2018, la marge de résection, la date de dernière nouvelles, date de décès, la cause de décès, la survenue de récurrence, les formes de récurrence.

Pour l'analyse des données de survie, un appariement a été réalisé entre les patients atteints d'un ADKaEBV et les ADKnEBV selon les critères oncologiques pronostiques majeurs. Les critères d'appariement étaient : le sexe, le traitement néo adjuvant, stade AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8^{ème} édition, la marge de résection chirurgicale, et la localisation tumorale, le statut ASA.

Deux groupes d'appariement ont été réalisés: un groupe incluant les patients métastatiques opérés et un autre groupe avec exclusion des patients métastatiques opérés.

Le suivi post opératoire était réalisé sur 5 ans minimum selon les recommandations du TNCD (Thésaurus National de Cancérologie Digestive). Il comprenait l'examen clinique et les bilans complémentaires biologiques et d'imagerie médicale scanner thoraco-abdomino-pelvien) tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans jusqu'à 5 ans.

II. Diagnostic histologique de l'Epstein Barr Virus

Le diagnostic de l'EBV dans les tissus tumoraux était réalisé par la mise en évidence d'ARN viral par l'hybridation *in situ* avec une sonde de détection EBER1 et 2 (fragment d'ARN viral) à partir de 56 blocs de paraffine de tissu-microarrays (TMA) regroupant 417 patients. Les échantillons de tissus fixés au formol et inclus en paraffine ont été mis à l'aide d'un automate. Toutes les lames colorées à l'hématoxyline

et à l'éosine ont été examinées afin de choisir des zones tumorales représentatives. Les TMA ont été utilisées pour l'hybridation *in situ* de petits ARN codés par l'EBV (EBER). Seuls les cas de coloration nucléaire et forte dans presque toutes les cellules tumorales ont été interprétés comme positifs pour l'EBV.

III. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. L'âge a été décrit en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité de ce paramètre numérique a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Le taux d'ADKaEBV a été décrit en termes d'effectif et de pourcentage accompagné de son intervalle de confiance à 95%.

La survie globale était calculée à différent temps à l'aide d'une courbe de Kaplan-Meier en prenant le décès comme événement. Pour la survie sans récurrence, l'événement pris en compte est la récurrence et / ou le décès.

Après appariement, les courbes de survie représentaient le pourcentage de survie (globale et sans récurrence) par rapport au délai étudié. Le taux de survie en différents temps a été déterminé grâce à la méthode de Kaplan-Meier. L'influence de l'ADKaEBV sur le taux de survie globale et sans récurrence a été analysé grâce à un modèle à fragilité partagée pour tenir compte du bloc d'appariement.

L'effet du traitement néoadjuvant sur le taux de survie globale et sans récurrence a été analysé grâce à un modèle à Cox dans chacun des sous-groupes d'ADKaEBV. Les courbes d'incidences cumulées représentaient le pourcentage de patients avec récurrences par rapport au délai étudié. Les délais de récurrences ont été comparés entre

les groupes d'ADKaEBV à l'aide d'un modèle à risque compétitif de Fine and Grey avec une variance sandwich pour tenir compte des patients décédés et du bloc d'appariement.

Une valeur p de 0,05 était considérée comme significative. Nous avons utilisé un logiciel statistique SAS (version 9.4) pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATS

Au total, 467 patients ont été opérés entre août 1994 et mars 2020, d'un adénocarcinome gastrique. Après exclusion des patients ayant un adénocarcinome gastrique avec un statut MSI, nous avons inclus 417 patients avec un statut MSS parmi lesquels 22 ADKaEBV (Flow chart, Figure 3).

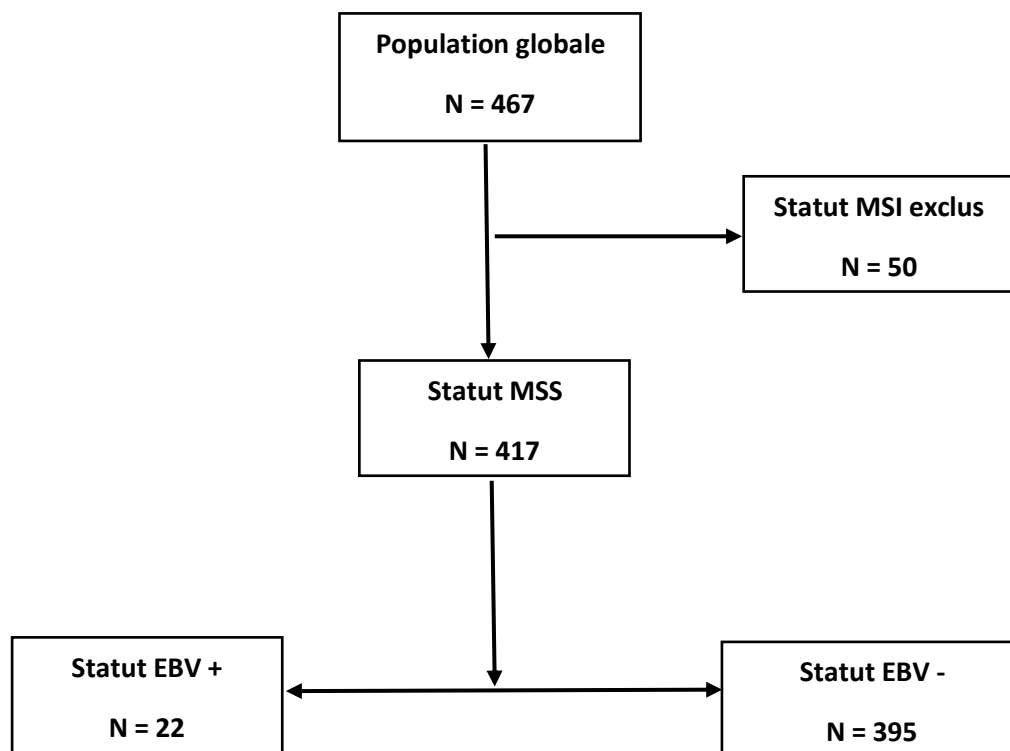


Figure 3: Flow chart de la population

I. Caractéristiques de la population étudiée

Le tableau 1 résume les caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population étudiée.

1. Caractéristiques démographiques

La prévalence de l'ADKaEBV était de 4,7% au sein de notre population globale et représentait 5,3% au sein de la population MSS. L'ADKaEBV survenait majoritairement chez les hommes (95,5%) à un âge moyen de $59,9 \pm 8,1$. L'âge moyen de survenue des ADKnEBV était de $62,5 \pm 13,4$.

2. Caractéristiques clinico-pathologiques

L'ADKaEBV avait une localisation prédominante au niveau du corps gastrique 59,1% soit 72,8% au niveau du tiers supérieur (cardia et corps) de l'estomac. Deux patients avaient une localisation au niveau du moignon gastrique avec des antécédents de gastrectomie partielle pour ulcère.

Sur le plan histologique, il s'agissait de tumeurs avec une prédominance tubulo-papillaire (63,2%). Il y avait un cas d'adénocarcinome à cellules peu cohésives (4,5%). Parmi l'ensemble des adénocarcinomes à stroma lymphoïde, les ADKaEBV représentaient 71,4%. Il s'agissait de tumeurs bien à moyennement différenciées (68,2%). Tout stades confondus, 50 % de la population des ADKaEBV ne présentait pas d'envahissement ganglionnaire contre 31,5% dans le groupe ADKnEBV.

La proportion d'embolies lymphatiques, vasculaire et d'engainements péri-nerveux était équivalente dans les deux groupes.

3. Prise en charge chirurgicale et complications post opératoires

Parmi les patients à ADKaEBV 72,7 % ont eu une gastrectomie totale. Il a été réalisé un curage chirurgical soit D1 ou D2 selon la localisation tumorale. Un des patients a eu une cytoréduction associée à une immunothérapie intra péritonéale pour carcinose anti EPCAM et un second patient a eu d'une CHIP (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-péritonéale) dans le cadre de GASTRICHIP (évaluation de l'intérêt de la chimiothérapie intrapéritonéale à l'oxaliplatine dans le traitement curatif des cancers gastriques avancés).

Parmi les ADKaEBV, 40,9% ont reçu un traitement néoadjuvant contre 33,7% chez les ADKnEBV. Les complications post opératoires sont survenues chez 6 patients (27,2%) parmi lesquelles 4 étaient classées de grade 3 selon la classification Clavien-Dindo contre 24,6% dans le groupe ADKnEBV.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population

Caractéristiques	Statut EBV	
	EBV+ N (%) N = 22	EBV- N (%) N = 395
Sexe		
Femme	1 (4,5)	124 (31,4)
Homme	21 (95,5)	271 (68,6)
Age	59,9 ± 8,1	62,5 ± 13,4
Localisation tumorale		
Cardia	3 (13,6)	108 (27,3)
Corps	12 (59,1)	119 (30,1)
Antro-pylorique	4 (18,2)	137 (34,7)
Pangastrique	2 (9,1)	31 (7,8)
Différenciation tumorale		
Bien à moyenne	15 (68,2)	268 (67,8)
Peu différencié	7 (31,8)	127 (32,2)
Classification OMS*		
PCC*	1 (4,5)	163 (41,3)
Tubulo papillaire	14 (63,6)	202 (51,1)
Mucineux	2 (9,1)	22 (5,6)
Mixte	0 (0,0)	6 (1,5)
Stroma lymphoïde	5 (22,7)	2 (0,5)
Stade AJCC*		
I + II	17 (77,3)	199 (50,4)
III + IV	5 (22,7)	196 (49,6)
Stade N (TNM)*		
0	11 (50)	124 (31,4)
1	7 (31,9)	76 (19,2)
2	1 (4,5)	82 (20,8)
3	3 (13,6)	113 (28,6)
Traitement néoadjuvant		
oui	9 (40,9)	133 (33,7)
non	13 (59,1)	262 (66,3)
Type de chirurgie		
Gastrectomie partielle	6 (27,3)	93 (23,6)
Gastrectomie totale	16 (72,7)	302 (76,4)
Marge de résection		
0	21 (95,5)	313 (79,2)
1	1 (4,5)	62 (15,7)
2	0 (0,0)	20 (5,1)
Curage chirurgicale		
D1	4 (18,2)	85 (21,5)
D2	12 (54,5)	227 (57,5)
D1,5	6 (27,3)	83 (21)
Emboles tumorales		
E. lymphatiques	131 (33,2)	8 (36,4)
E. vasculaire	130 (32,9)	5 (22,7)
E. périnerveux	144 (36,5)	5 (22,7)

*OMS (organisation Mondiale de la Santé) ; AJCC (American Joint Committee on Cancer) ; PCC (Poorly Cohesive Carcinoma) ;

ASA (American Society of Anesthesiologists) ; TNM (Tumor – Node – Metastasis) ; EBV (Epstein Barr Virus).

II. Appariement et analyse de survie

1. Analyse comparative de survie entre les deux populations avec inclusion des patients métastatiques

A. Description de la population

Dans notre premier appariement incluant les patients métastatiques, les 22 ADKaEBV ont été appariés à 62 ADKnEBV selon les critères oncologiques de pronostiques cités plus haut. Parmi ces 22 patients, 19 cas d'ADKaEBV ont été appariés à 3 cas témoins (ADKnEBV), 2 ADKaEBV ont été appariés à 2 témoins et 1 ADKaEBV a été apparié à 1 témoin. Le tableau 2 résume les caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population étudiée après appariement.

Après appariement, l'âge moyen des patients dans le groupe ADKaEBV était $59,9 \pm 8,1$ par rapport à un âge moyen de $62,6 \pm 12,8$ chez les ADKnEBV. On observait une proportion relativement élevée d'emboles lymphatiques, vasculaires et d'engainements péri nerveux dans le groupe d'ADKaEBV respectivement 36,4%, 22,7% et 22,7% ; dans le groupe contrôle elle était de 14,5%, 16,1% et 19,4% respectivement. La proportion de patient ayant reçu un traitement adjuvant était de 63,6% chez les ADKaEBV et 38,7% chez les ADKnEBV.

Tableau 2: Caractéristiques des groupes ADKaEBV et ADKnEBV après appariement

Caractéristiques	Statut EBV	
	EBV+ N (%) N = 22	EBV- N (%) N = 62
Sexe		
Femme	1 (4,5)	2 (3,2)
Homme	21 (95,5)	60 (96,8)
Age	59,9 ± 8,1	62,6 ± 12,8
Localisation tumorale		
Cardia	3 (13,6)	8 (12,9)
Corps	12 (59,1)	38 (61,3)
Antro-pylorique	4 (18,2)	12 (19,4)
Pangastrique	2 (9,1)	4 (6,5)
Différenciation tumorale		
Bien à moyenne	15 (68,2)	41 (66,1)
Peu différencié	7 (31,8)	21 (33,9)
Classification OMS*		
PCC*	1 (4,5)	20 (32,3)
Tubulo papillaire	14 (63,6)	38 (61,3)
Mucineux	2 (9,1)	4 (6,5)
Mixte	0	0
Stroma lymphoïde	5 (22,5)	0
Stade AJCC*		
I + II	17 (77,3)	51 (82,3)
III + IV	5 (22,9)	11 (17,7)
Stade N (TNM)*		
0	11 (50)	30 (48,4)
1	7 (31,9)	17 (27,4)
2	1 (4,5)	10 (16,1)
3	3 (13,6)	5 (8,1)
Traitement néoadjuvant		
oui	9 (40,9)	24 (38,7)
non	13 (59,1)	38 (61,3)
Type de chirurgie		
Gastrectomie partielle	6 (27,3)	9 (14,5)
Gastrectomie totale	16 (72,7)	53 (85,5)
Marge de résection		
0	21 (95,5)	60 (96,8)
1	1 (4,5)	2 (3,2)
Traitement adjuvant		
Oui	14 (63,6)	24 (38,7)
Non	8 (36,4)	38 (61,3)
Emboles tumorales		
E. lymphatiques	8 (36,4)	9 (14,5)
E. vasculaire	5 (22,7)	10 (16,1)
E. périnerveux	5 (22,7)	12 (19,4)
Complications post-opératoire		
Clavien-Dindo < 3	6 (27,3)	23 (37,1)
Clavien-Dindo ≥ 3	2 (33,3)	16 (64)
	4 (66,7)	9 (36)
Statut ASA		
1	12 (54,5)	21 (34)
2	9 (41)	38 (61,2)
3	1 (4,5)	3 (4,8)

*OMS (organisation Mondiale de la Santé) ; AJCC (American Joint Committee on Cancer) ; PCC (Poorly cohesive carcinoma) ; ASA (American Society of Anesthesiologists) ; TNM (Tumor – Node – Metastasis) ; EBV (Epstein Barr Virus).

B. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence

Après appariement, la médiane de survie globale était de 82,6 mois chez les ADKnEBV et n'était pas atteinte chez les ADKaEBV. Au terme du suivi 68 % étaient décédés dans le groupe ADKnEBV contre 37% dans le groupe ADKaEBV.

La survie globale dans le groupe ADKaEBV est meilleure par rapport à celle du groupe ADKnEBV mais sans différence significative (HR = 2,71 ; IC95% [0,94 – 7,80]; $p = 0,064$).

L'analyse de survie sans récurrence était en faveur des ADKaEBV avec une différence non significative (HR =2,41; IC95% [0,92 – 6,31]; $p = 0,072$).

La survie globale à 5 ans était de 83%; (IC95% [0,58 – 0,94]) et 61%; (IC95% [0,46 – 0,73]) respectivement dans les groupes ADKaEBV et ADKnEBV. La survie sans récurrence à 5 ans était de 80%; (IC95% [0,55 – 0,92]) et 59%; (IC95% [0,45 – 0,71]) respectivement dans les groupes ADKaEBV et ADKnEBV (figure 4A, 4B).

L'incidence cumulée de récurrence à 5 ans était de 9%; IC95% [0,01 – 0,27] dans le groupe ADKaEBV et 26%; IC95% [0,15 – 0,38] chez ADKnEBV. L'incidence cumulée de récurrence était de 13,12 % et 9,5% respectivement dans les groupes ADKnEBV et ADKaEBV à la fin du suivi. La différence n'était pas significative (HR = 0,263; IC 95% [0,58 – 11,95]; $p = 0,21$) (Figure 4C).

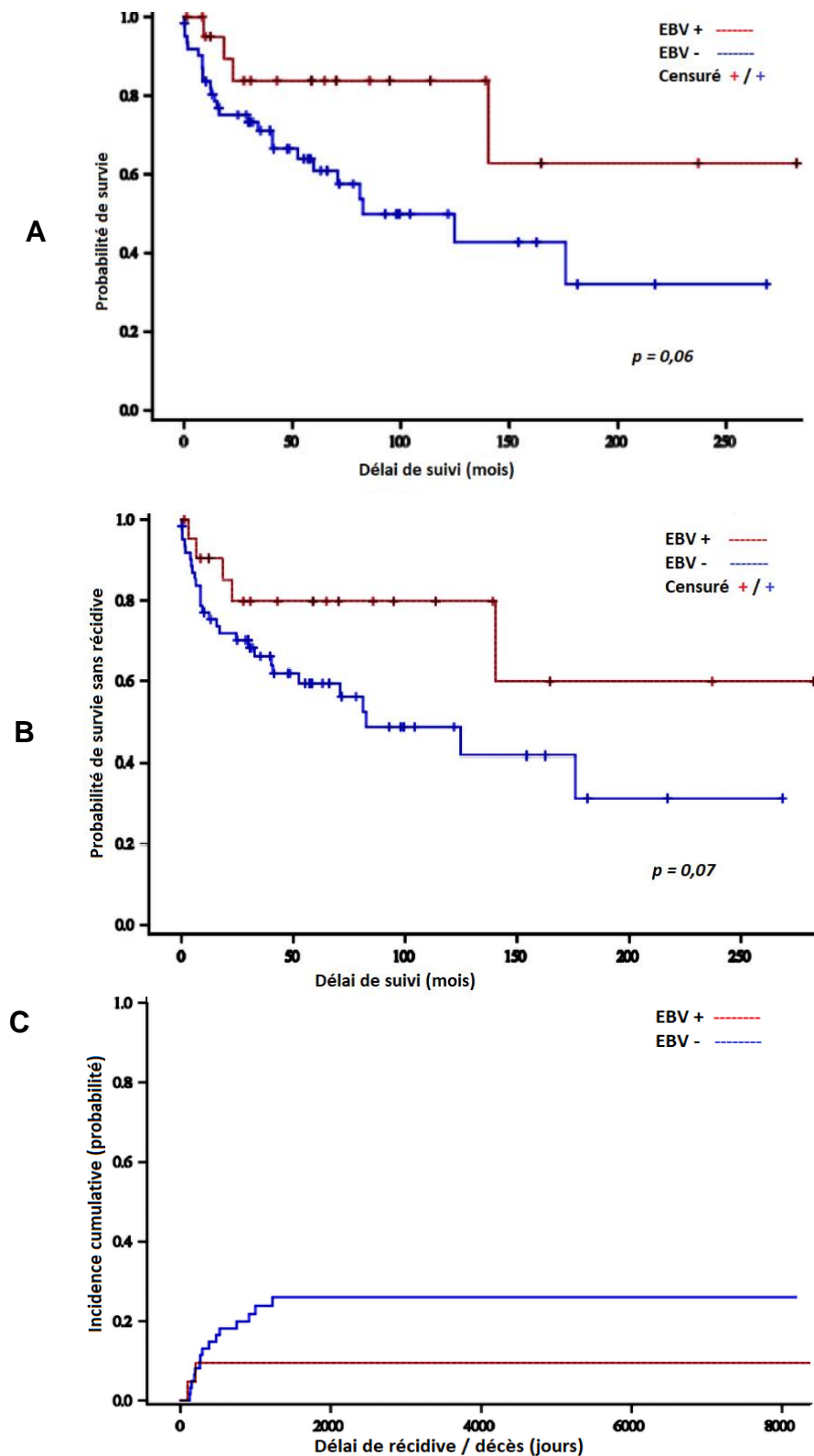


Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier de survie globale entre les groupes ADKaEBV et ADKnEBV après appariement ; **(A)** survie globale ; **(B)** survie sans récurrence ; **(C)** courbe de Kalbfleisch and Prentice d'incidence cumulée de récurrence

C. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant dans les deux groupes.

Dans le groupe ADKnEBV, 24 (38,7%) patients avaient reçu un traitement néoadjuvant ; 19 patients sur 38 étaient décédés parmi les patients n'ayant pas reçu le traitement néoadjuvant avec une médiane de survie de 60 mois. Sept patients sur 24 étaient décédés parmi les patients ayant reçu un traitement avec une médiane de survie à 71 mois.

La chimiothérapie néoadjuvante n'avait pas d'effet sur la survie globale et sans récurrence (HR= 1,58 ; IC95% [0,66 – 3,78], p = 0,30) ; (HR= 1,59 ; IC95% [0,66 – 3, 85] ; p = 0,30) (Figure 5A, 5B).

En revanche, dans le groupe à ADKaEBV, 9 patients sur 19 (40,9%) avaient reçu un traitement néoadjuvant. On observait une tendance d'effet non bénéfique du traitement néoadjuvant sur la survie globale et la survie sans récurrence. Deux patients étaient décédés au bout de 18 mois dans le groupe avec un traitement néoadjuvant et deux patients étaient décédés au bout de 140 mois dans le groupe sans traitement néoadjuvant (Figure 6A, 6B).

Les effectifs ne permettaient pas la réalisation d'un test statistique.

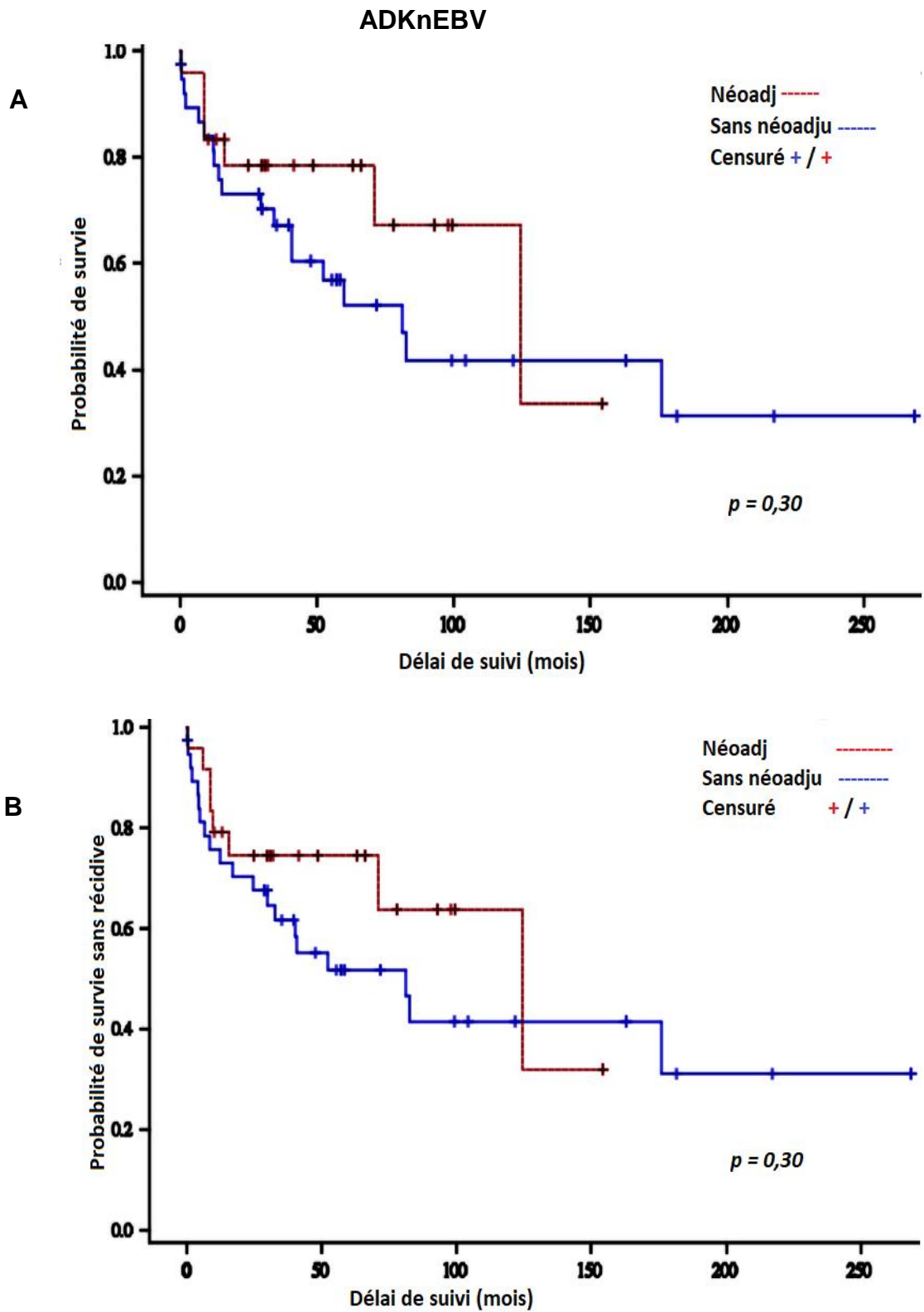


Figure 5: Courbe Kaplan-Meier de survie dans le groupe ADKnEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; **(A)** survie globale **(B)** survie sans récurrence.

ADKaEBV

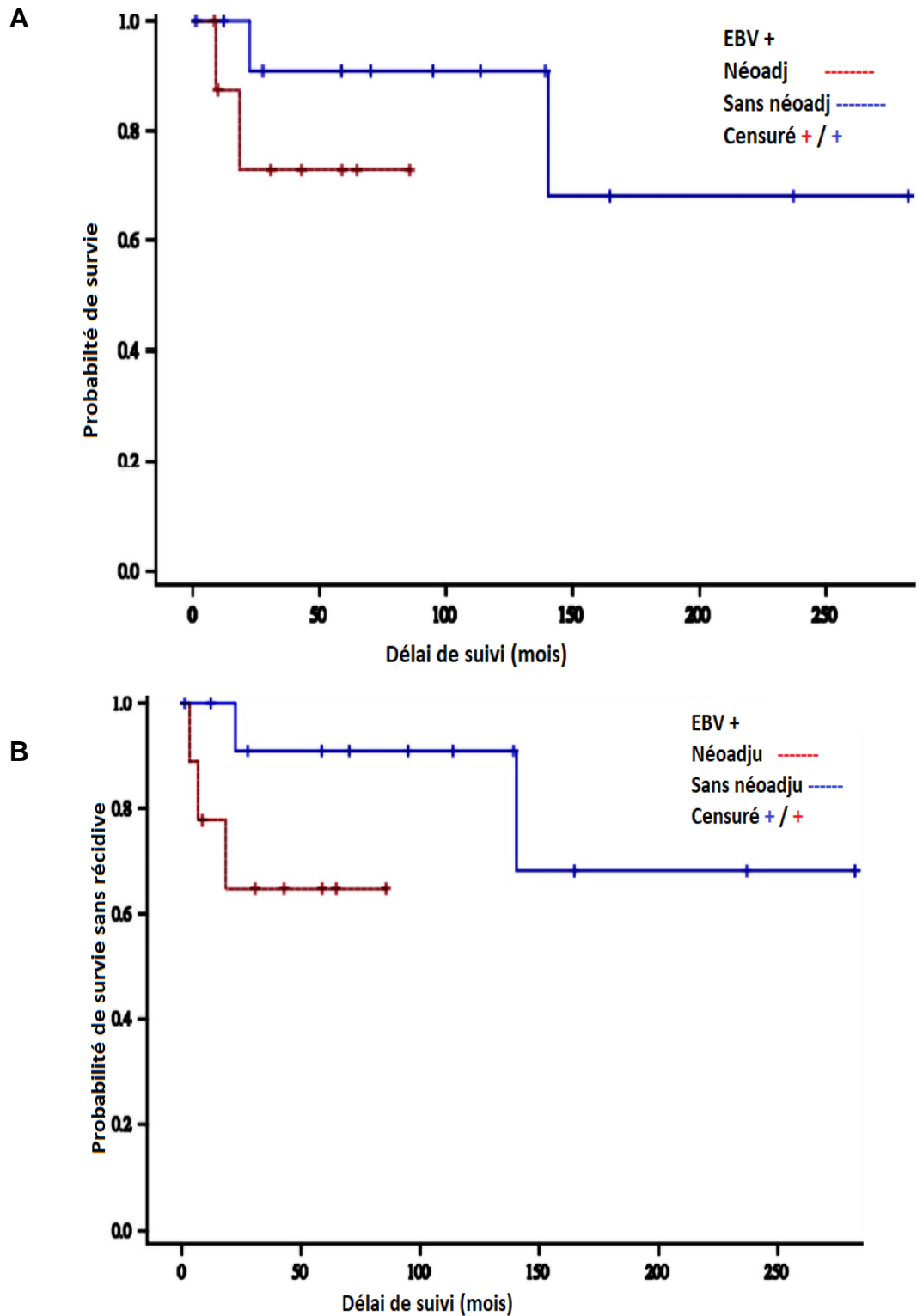


Figure 6: Courbe Kaplan-Meier de survie globale dans la groupe ADKaEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; **(A)** survie globale **(B)** survie sans récurrence

D. Comparaison de la survie globale et de la survie sans récurrence des deux groupes ayant reçu le traitement néoadjuvant

Chez les patients ayant reçu le traitement néoadjuvant, 7 patients sur 24 étaient décédés dans le groupe ADKnEBV contre 2 patients sur 9 dans le groupe ADKaEBV, avec une médiane de survie à 125 mois pour le groupe non EBV. Cette médiane n'était pas atteinte dans le groupe EBV. Aucun test n'a pu être réalisé en raison du faible nombre de décès.

Il y avait 3 patients (33,3%) qui avaient récidivé dans le groupe ADKaEBV et 8 patients (33,3%) dans le groupes ADKnEBV.

Il n'existait pas de différence de survie globale et de survie sans récurrence entre les deux groupes après un traitement néo-adjuvant (HR = 0,70, IC95% [0,18 – 2,77], p = 0,61) (Figure 7A et 7B).

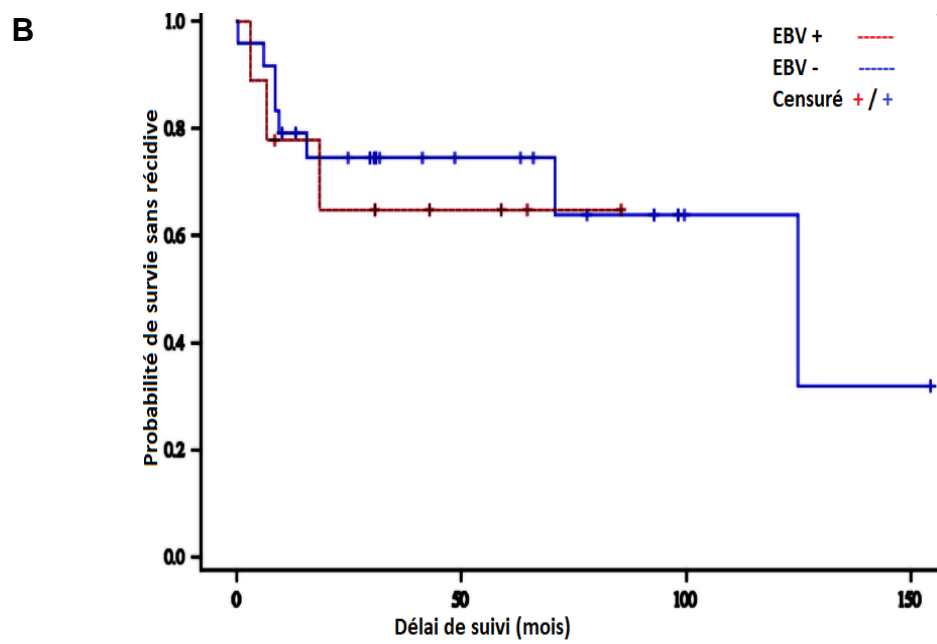
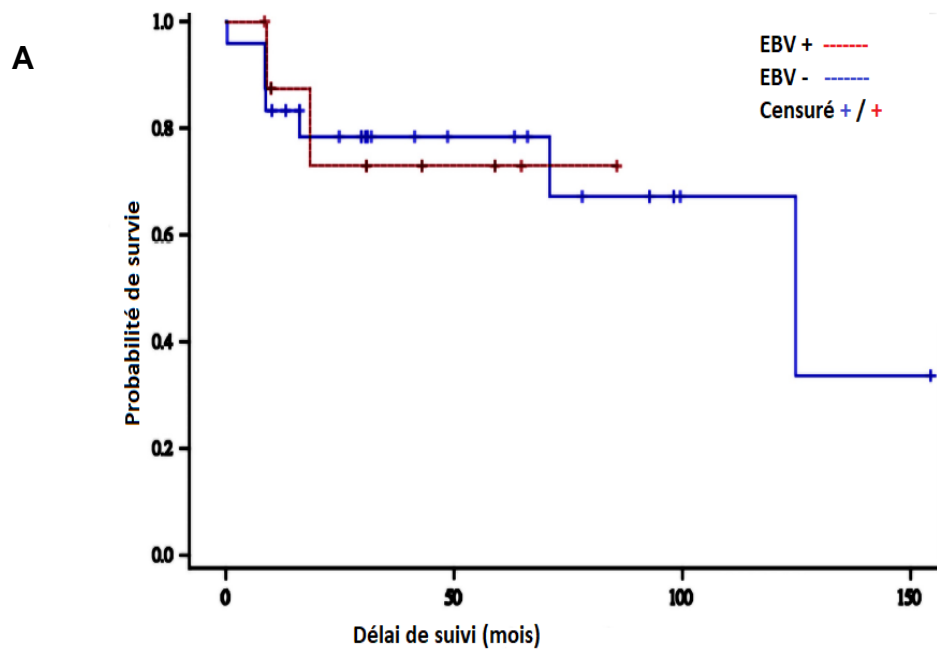


Figure 7: Courbe Kaplan-Meier, comparaison de la survie globale **(A)** et la survie sans récurrence **(B)** des deux groupes ayant reçu un traitement néoadjuvant.

2. Analyse comparative de survie entre les deux populations après exclusion des patients métastatiques

A. Description de la population

Dans ce nouvel appariement, les trois patients ADKaEBV métastatiques avaient été exclus. Les 19 patients ADKaEBV ont été appariés à 57 témoins (maximum 3 témoins par cas). Il n'avait pas de différence entre les deux groupes après appariement (Tableau 3).

La population d'ADKaEBV est représentée que par des hommes (100%) ; l'âge moyen était $59,3 \pm 8,6$ et $63,2 \pm 12,8$ chez les ADKnEBV. La majorité des patients étaient classée en stade I et II de l'AJCC (89,5%). La résection chirurgicale était R0 dans les deux groupes.

Tableau 3: Caractéristiques de la population après appariement sans les métastatiques

Caractéristiques	Statut EBV	
	EBV+ N (%) N = 19	EBV- N (%) N = 57
Sexe		
Femme	0	0
Homme	19 (100)	57 (100)
Age	59,3 ± 8,6	63,2 ± 12,8
Localisation tumorale		
Cardia	2 (10,5)	6 (10,5)
Corps	12 (63,2)	36 (63,2)
Antro-pylorique	4 (21,1)	12 (21,1)
Pangastrique	1 (5,1)	3 (5,3)
Différenciation tumorale		
Bien à moyenne	13 (68,4)	36 (63,2)
Peu différencié	6 (31,6)	21 (36,8)
Classification OMS		
PCC*	0 (0,00)	17 (29,8)
Tubulo papillaire	13 (68,3)	37 (64,9)
Mucineux	2 (10,5)	3 (5,3)
Mixte	0 (0,00)	0 (0,00)
Stroma lymphoïde	4 (21,1)	0 (0,00)
Stade AJCC		
I +II	17 (89,5)	51 (89,5)
III	2 (10,5)	6 (10,5)
Stade N (TNM)		
0	11 (58)	30 (52,6)
1	6 (31,6)	16 (28,1)
2	1 (5,2)	8 (14,0)
3	1 (5,2)	3 (5,3)
Traitement néoadjuvant		
oui	7 (36,8)	21 (36,8)
non	12 (63,2)	36 (63,2)
Type de chirurgie		
Gastrectomie partielle	6 (31,6)	9 (15,8)
Gastrectomie totale	13 (68,8)	48 (84,2)
Marge de résection		
0	19 (100)	57 (100)
Traitement adjuvant		
Oui	11 (57,9)	20 (35,1)
Non	8 (42,1)	37 (64,9)
Emboles tumorales		
E. lymphatiques	6 (31,6)	6 (10,5)
E. vasculaire	4 (21,1)	7 (12,3)
E. périnerveux	4 (21,1)	9 (15,8)
Statut ASA		
1	10 (52,6)	17 (29,8)
2	8 (42,1)	37 (65)
3	1 (5,3)	3 (5,2)

*OMS (organisation Mondiale de la Santé) ; AJCC (American Joint Committee on Cancer) ; PCC (Poorly cohesive carcinoma) ;

ASA (American Society of Anesthesiologists) ; TNM (Tumor – Node – Metastasis) ; EBV (Epstein Barr Virus).

B. Analyse de la survie globale et de la survie sans récurrence

La médiane de survie globale de la population ADKnEBV était de 124 mois et n'était pas atteinte dans la population ADKaEBV au bout de 140 mois de suivi. Vingt-quatre patients sur 57 (42,1%) étaient décédés dans le groupe ADKnEBV alors que seulement 3 patients sur 19 (15,7%) étaient décédés dans le groupe ADKaEBV.

La survie globale des patients avec un ADKaEBV était meilleure (HR =3,33 ; IC95% [0,99 – 11,1]; p = 0,050) (Figure 8 A).

Par ailleurs, les patients ADKnEBV avaient une plus faible survie sans récurrence que les patients à ADKaEBV (HR= 3,63 ; IC95% [1,08 – 12,15] ; p= 0,036) (Figure 8B).

La survie globale à 5 ans était de 88% ; IC95% [0,61 – 0,97] et 62% ; IC95% [0,47 – 0,72] respectivement dans les groupes ADKaEBV et ADKnEBV.

La survie sans récurrence à 5 ans était de 88% ; IC 95% [0,61 – 0,97] dans le groupe ADKaEBV et de 62% ; (IC95% [0,47 - 0,74] dans le groupe ADKnEBV.

Dans le groupe ADKnEBV, 14 patients (19%) avaient récidivé parmi lesquels 3 (21,4%) sous forme de récurrences à distance et 11 (78,6%) sous forme de carcinose péritonéale. Il n'existait pas de récurrence dans le groupe ADKaEBV sur la durée du suivi.

L'incidence cumulée de récurrence à 5 ans était de 26% ; IC95% [0,15 – 0,38] dans le groupe ADKnEBV et nulle dans le groupe ADKaEBV (Figure 8C).

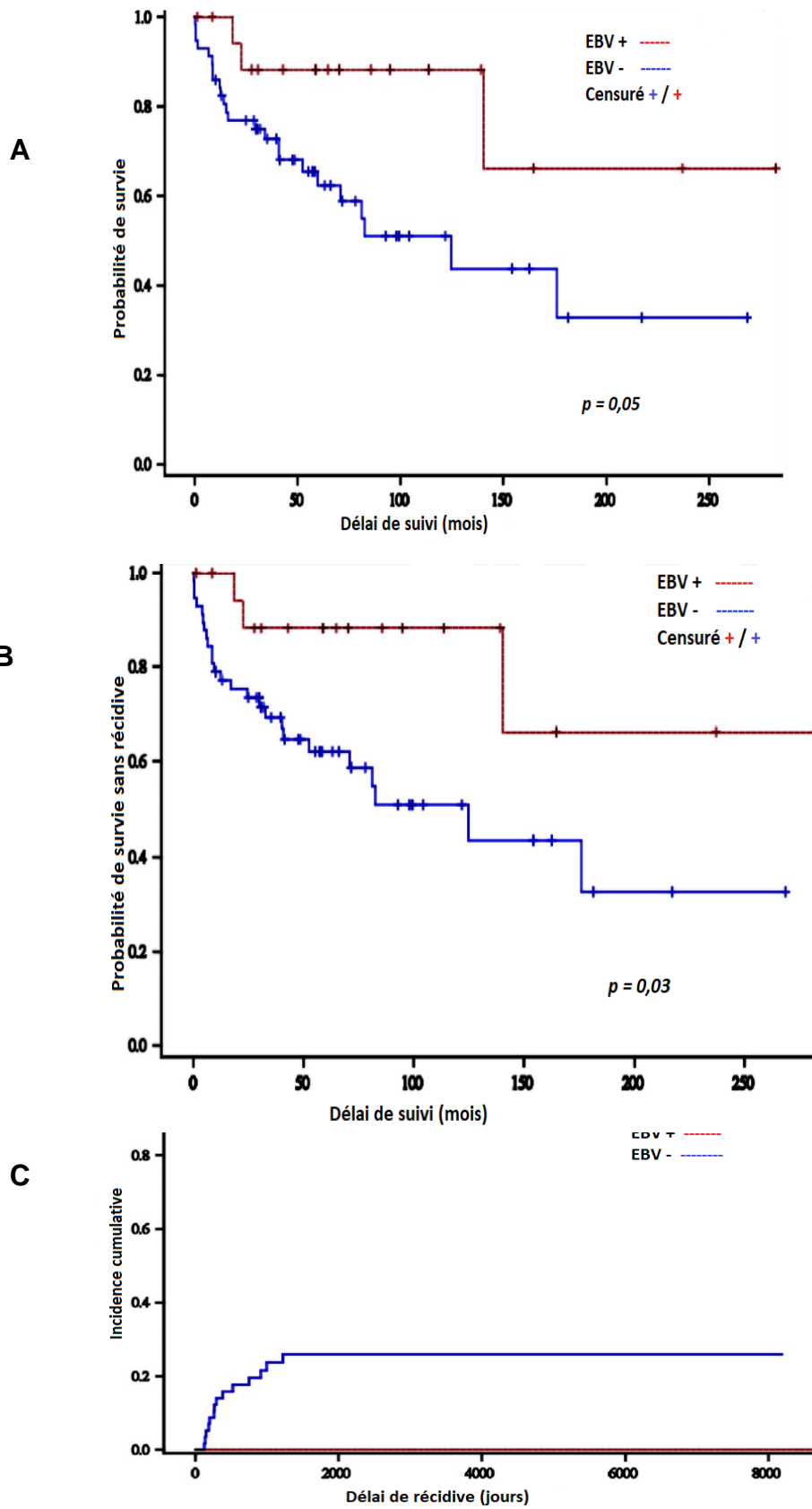


Figure 8: Courbe Kaplan-Meier de survie ADKaEBV vs ADKnEBV ; **(A)** survie globale, **(B)** survie sans récurrence, **(C)** Kalbfleisch and Prentice d'incidence cumulée de récurrence.

C. Analyse de la survie globale et la survie sans récurrence des patients ayant reçu un traitement néoadjuvant

Nous avons analysé la survie globale et la survie sans récurrence des patients ayant reçu le traitement néoadjuvant dans les deux groupes.

Dans le groupe ADKnEBV, 21 (36,8%) patients avaient reçu un traitement néoadjuvant ; 18 (50%) patients sur 36 étaient décédés parmi les patients sans traitement néoadjuvant avec une médiane de survie de 60 mois. Six patients (28,6%) sur 21 étaient décédés parmi les patients ayant reçu un traitement avec une médiane de survie à 71 mois.

La chimiothérapie néoadjuvante n'avait pas d'effet sur la survie globale (HR= 1,6 ; IC 95% [0,63 – 4,08], p = 0,31).

Le taux de récurrence était de 57,5% à 5 ans chez les patients n'ayant pas reçu un traitement néoadjuvant et 30,6% chez les patients ayant reçu un traitement néoadjuvant. Néanmoins l'effet du traitement néoadjuvant n'était pas significatif sur la survie sans récurrence (HR= 0,62 IC 95% [0,25 – 1,58], p = 0,32) (Figure 9A et 9B).

En revanche dans le groupe à ADKaEBV, 7 patients sur 19 (36,8%) avaient reçu un traitement néoadjuvant. Il y avait 2 (16,6%) décès dans le groupe sans traitement néoadjuvant et 1 (14,5%) parmi ceux qui ont reçu un traitement néoadjuvant au terme d'un suivi de 5 ans.

Il y avait 2 (16,6%) récurrence et 1 (14,5%) récurrence respectivement dans le groupe sans traitement néoadjuvant et dans le groupe avec un traitement néoadjuvant.

Il y a une tendance d'effet non bénéfique du traitement néoadjuvant sur la survie globale et sans récurrence (Figure 10A et 10B).

ADKnEBV

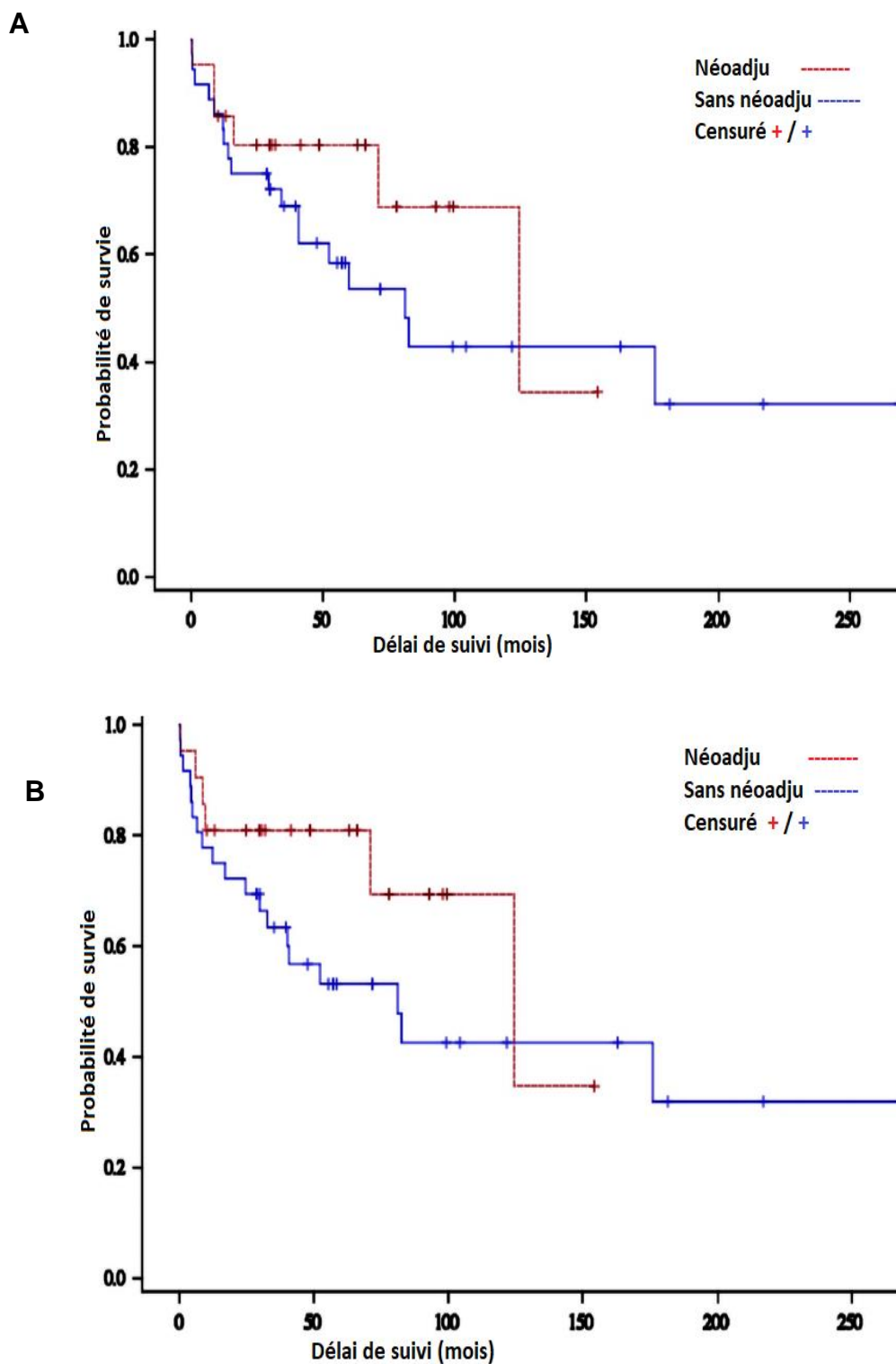


Figure 9: Courbe Kaplan-Meier de survie dans le groupe ADKnEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; **(A)** survie globale **(B)** survie sans récidence

ADKaEBV

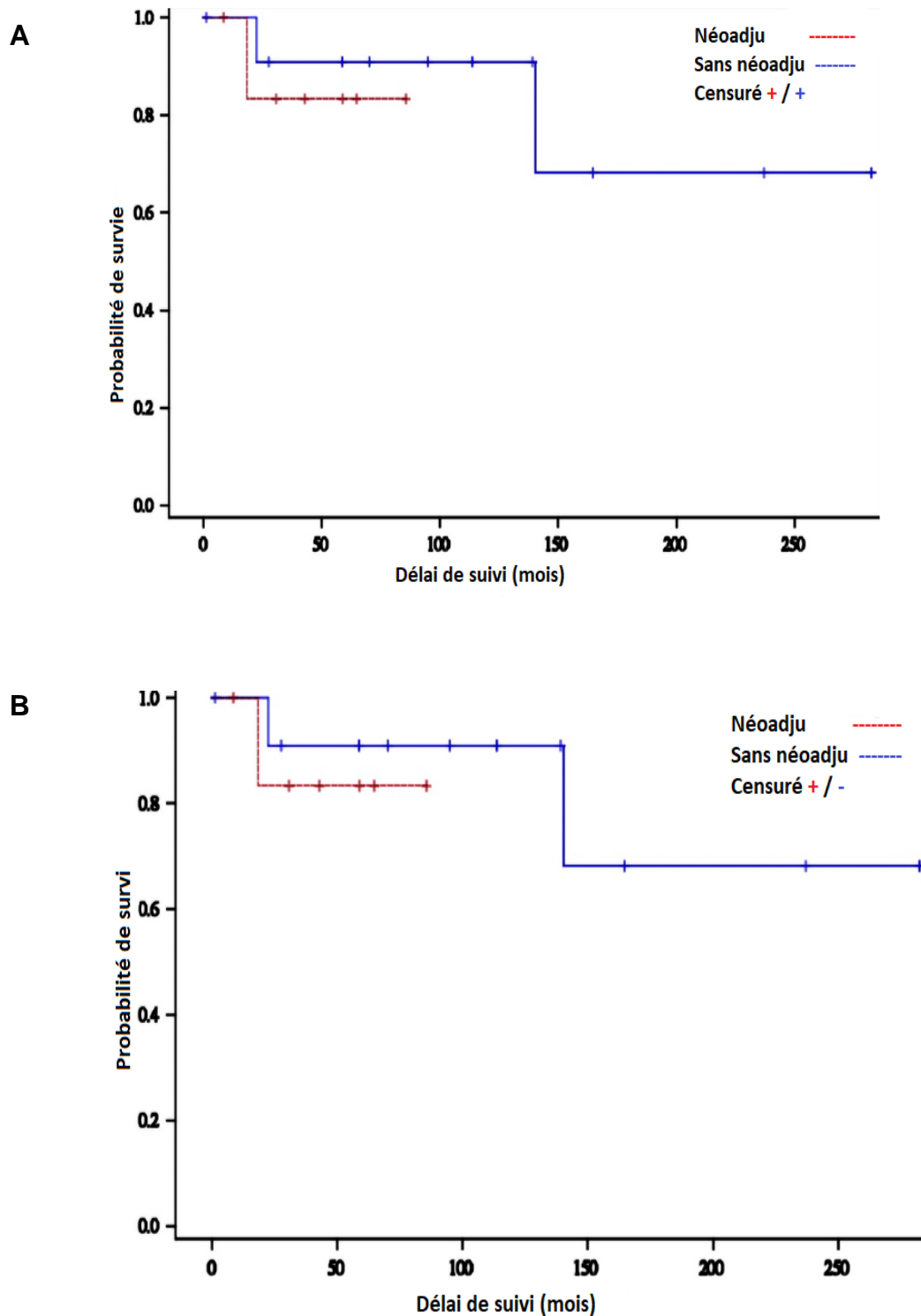


Figure 10: Courbe Kaplan-Meier de survie globale dans la groupe ADKaEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; **(A)** survie globale, **(B)** survie sans récurrence

DISCUSSION

Malgré la baisse de l'incidence du cancer de l'estomac dans les pays occidentaux, grâce au contrôle de l'infection à *Helicobacter pylori*, l'adénocarcinome gastrique reste l'un des cancers les plus fréquents. Son pronostic est sombre malgré les avancées thérapeutiques de la chimiothérapie péri-opératoire, principalement en raison de sa nature agressive, et sa découverte à un stade souvent avancé (25). L'identification de nouveaux biomarqueurs sensibles et spécifiques est un enjeu majeur pour la mise au point de traitements personnalisés. Ainsi la nouvelle classification du TCGA a identifié 4 types d'adénocarcinome : EBV, MSI, GS, CIN. Dans cette nouvelle classification, les adénocarcinomes à EBV et MSI présentent des perspectives thérapeutiques compte tenu de leur caractère immunogène. Si le pronostic et la chimiorésistance des adénocarcinomes gastriques MSI sont connus, le pronostic des ADKaEBV n'est pas élucidé.

En se basant sur l'analyse d'une cohorte rétrospective, monocentrique, sur 25 ans, de 417 patients pris en charge au CHRU de Lille, nous avons observé une prévalence de 4,7% d'ADKaEBV. Il survenait principalement chez les hommes (95,5%), d'âge moyen de $62,5 \pm 13,4$ ans. En dehors des stades métastatiques, les ADKaEBV présentaient une survie globale et une survie sans récurrence meilleure par rapport aux autres adénocarcinomes du groupe MSS, surtout à un stade précoce respectivement : HR =3,33 ; (IC 95% [0,99 – 11,1], p = 0,050) ; HR= 3,63 (IC [1,08 – 12,15], p= 0,036).

Selon une méta-analyse à grande échelle (70 analyses portant sur 15 952 cas de cancer gastrique), la prévalence de l'ADKaEBV était estimée à 8,7 % (IC à 95 % [7,5-10,0 %]) dans la population mondiale avec des variabilités géographiques (9,9% aux Etats-Unis, 8,3% en Asie et 9,2% en Europe) (16). Dans notre étude nous avons observé une prévalence de 4,7%, inférieure à la moyenne européenne et mondiale. Le caractère monocentrique peut expliquer ce résultat par rapport à celui des méta-analyses.

Dans la même méta-analyse, l'incidence des ADKaEBV étaient deux fois plus élevée chez les hommes 11,1 % (IC95% [8,7% - 14,1%]) que chez les femmes 5,2% (IC95% [3,6% - 7,4%]) (16). Plusieurs études confirment cette tendance de la prédominance masculine des ADKaEBV (26) (16) (27). Il a été observé une association forte entre ADKaEBV et le sexe masculin OR = 2,10 ; (IC95% [1,74 – 2,55] ; $p < 0,001$) (12). Nos résultats sont concordant avec ceux de la littérature. En effet les hommes représentaient 95,5% de la population des ADKaEBV alors qu'ils représentaient 68,6% dans la population témoins. Cette association peut être expliquée par des facteurs génétiques et le mode de vie masculin. Selon certaines séries, il est observé que l'alimentation trop salée, l'ingestion fréquentes de boissons et d'aliments très chauds, ainsi que le tabagisme, sont des facteurs de risque de développement d'ADKaEBV (17) (28).

L'âge moyen de survenue de l'ADKaEBV dans les séries asiatiques était de 50 à 68 ans (29) (27). Dans notre étude l'âge moyen de survenue de l'ADKaEBV était de $59,9 \pm 8,1$ ans, ce qui est concordant avec la littérature.

Parmi les caractéristiques des ADKaEBV, on observe une localisation préférentielle au niveau du 1/3 supérieur de l'estomac (cardia et corps gastrique). On objective ce résultat dans la majorité des études (26) (30) (31). Park et al. ont estimé dans leur série une fréquence de 84,4% de la localisation des ADKaEBV au niveau du 1/3 supérieur de l'estomac (32). Selon une méta-analyse de Lee et al., il existe une association entre la localisation tumorale au niveau du 1/3 supérieur et ADKaEBV (OR = 1,68 ; IC95% [1,33 – 2,13] ; $p < 0,001$) (12). Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. En effet dans notre étude, la localisation au niveau du 1/3 supérieur de l'estomac représentait 72,7% (cardia et corps) dans le groupe ADKaEBV, elle était de 57,4% dans le groupe des ADKnEBV.

La gastrite chronique liée à *Helicobacter pylori* (Hp) se situe principalement dans l'antra. L'ADKaEBV étant situé dans le 1/3 supérieur de l'estomac, cela laisse supposer que les deux mécanismes de tumorigénèse sont indépendants (20). Yanai et al. ont rapporté que les ADKaEBV sont fréquemment localisés près de la frontière atrophique de la muqueuse, où les gastrites atrophiques chroniques (GAC) légères à modérées sont courantes. Il n'est pas retrouvé dans les zones où la gastrite est intense, à savoir dans l'antra (33).

Par ailleurs, les ADKaEBV ont une incidence élevée dans les adénocarcinomes développés sur le moignon gastrique après une gastro-entéroanastomose (34).

Les cancers du moignon avaient une incidence quatre fois plus élevée de positivité à l'EBV (35,1 %) (16). Il a été observé des ADKaEBV chez 7 (14,0 %) des 50 patients ayant eu une anastomose de Billroth I et chez 30 (33,0 %) des 91 patients ayant une anastomose de type Billroth II. (34–36).

Dans notre série nous n'avions que deux patients (9%) avec ADKaEBV du moignon gastrique, chez qui il a été réalisé des gastrectomies partielles pour ulcère avec une gastro-entéroanastomose type Bilroth I ; avec un délai de survenue supérieur à 20 ans. Il n'y avait pas d'adénocarcinome sur le moignon dans la population témoin.

La proportion relativement élevée des ADKaEBV dans les cancers du moignon gastrique résulterait des dommages de la muqueuse gastrique liés au reflux biliaire. En plus d'endommager directement la barrière muqueuse, une exposition prolongée aux acides biliaires et aux sucs pancréatiques peut favoriser l'entrée de l'EBV dans des cellules épithéliales, par exemple en induisant la fusion avec des lymphocytes B (37) (38). Il est intéressant de noter qu'une très forte prévalence de l'expression de l'EBER a été observée à la fois dans la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, ce qui suggère que les dommages épithéliaux sont plus généralement associés à une vulnérabilité accrue à la colonisation par l'EBV (39).

Sur le plan histologique, la caractéristique principale des ADKaEBV est le stroma lymphoïde (CLS : carcinoma lymphoid stroma) (19,40,41). Watanabe et al. ont montré que le carcinome à stroma lymphoïde (CLS) a été trouvé dans 4% des carcinomes gastriques (18). Dans sa cohorte, il a été mis en évidence une prévalence de 3,8 % pour les CLS et de 7,1 % pour les ADKaEBV, ce qui indique que l'ADKaEBV peut être constitué de deux lésions, le CLS et les autres types histologiques du cancer gastrique ordinaire. Ainsi, si l'ADKaEBV est recherché simplement selon les caractéristiques du CLS, la moitié des cas d'ADKaEBV ne seront pas détectés. Dans une série japonaise de 1067 patients avec 80 ADKaEBV, le carcinome à stroma lymphoïde a été identifié dans 43 cas / 1132 histologies parmi lesquels ADKaEBV étaient retrouvés chez 26 cas /43 soit 60,6%.

Une méta-analyse de Li et al (13) et une analyse rétrospective de Camargo et al (16) n'ont montré aucune association entre le type histologique de Lauren et l'ADKaEBV. Selon la classification histologique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des adénocarcinomes gastriques, l'ADKaEBV relève de l'histologie de type tubulaire (26) qui est retrouvé dans notre étude. Il est à noter que la majorité des études sur les ADKaEBV avaient utilisé la classification de Lauren. En tenant compte de cette classification, les ADKaEBV sont souvent associée au deux types (diffus et intestinal) avec un OR = 1,745 ; (IC95% [1,25 – 2,42] ; p = 0,001) pour le type diffus (12).

Dans notre série, nous sommes basés uniquement sur la classification de l'OMS. La majorité des ADKaEBV était des tubulo-papillaires (63,6%) bien à moyennement différenciés. Les tumeurs à stroma lymphoïde représentaient 22,7%. Sur l'ensemble des carcinomes à stroma lymphoïde, les ADKaEBV représentaient 71,2% (5 cas sur 7). Il y avait un seul adénocarcinome à cellules peu cohésives. On retrouve une hétérogénéité histologique des ADKaEBV. Il est à noter que le type histologique « stroma lymphoïde » ne figurait pas dans la classification de l'OMS il y a une dizaine d'année, ce qui a pu conduire à une sous-estimation de la proportion des « stroma lymphoïde » (non spécifié dans les comptes rendus d'anatomopathologie) dans notre étude, compte tenu de son caractère rétrospectif. Les résultats d'analyse détaillée sont en cours de réalisation pour évaluer aussi le TRG.

Si la survie des ADKaEBV est controversée dans la littérature, plusieurs méta-analyses ont montré une meilleure survie en faveur des ADKaEBV. Camargo et al ont rapporté que la durée médiane de survie pour l'ADKaEBV était de 8,5 ans, contre 5,3 ans pour les tumeurs EBV-négatives dans leur méta-analyse (10).

Song et al ont rapporté des taux de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans pour l'ADKaEBV de 71,4% et 67,5%, contre 56,1% et 55,2% dans le groupe témoin, respectivement (42,43).

Récemment, les données sur l'expression génétique de la cohorte TCGA ont été utilisées pour identifier les sous-groupes présentant le plus grand avantage de survie grâce à la chimiothérapie adjuvante, et l'ADKaEBV a été associée au meilleur pronostic pour la survie sans récurrence ($p=0,006$) et la survie globale ($p=0,004$) (44). Les patients atteints du sous-type GS (génomome stable) avaient le plus mauvais pronostic, tandis que ceux atteints de MSI et de CIN avaient un pronostic intermédiaire. Dans notre série, deux patients métastatiques ont réévalué rapidement. Nous n'avons pas eu de récurrence chez les autres patients au terme de la durée du suivi. L'incidence de récurrence de l'ADKaEBV était de 0 % au stade I, 21,1 % au stade II, 33,3 % au stade III et 83,3 % au stade IV de l'AJCC (43).

Nos résultats sont concordant avec ceux de la littérature. Nous avons montré que les ADKaEBV présentaient une survie meilleure par rapport aux ADKnEBV au stade non métastatique avec une différence significative. Dans notre étude, le groupe ADKaEBV comprenait plus de patient ayant reçu un traitement adjuvant 57,9% contre 35,1% dans le groupe témoin. Néanmoins la différence de survie entre les deux groupes était toujours retrouvée de manière significative après ajustement sur le paramètre « traitement adjuvant ».

Une cohorte observationnelle de 197 cas d'ADKaEBV a montré que le taux de survie globale sur 5 ans de l'ensemble de la cohorte était de 63,51% [IC95% : 52,31-72,76%]. Le stade d'envahissement ganglionnaire (TNM) et le cancer du moignon gastrique ont été identifiés comme des facteurs de pronostic indépendants pour la survie globale.

Le taux de survie trois ans et à cinq ans des patients atteints de stades I à III (AJCC 7^{ième} édition) était de 83,72 % (IC à 95 % : 75,86-89,19 %) et de 73,83 % (IC à 95 % : 75,86-89,19 %). CI : 60,39-83,32%), respectivement (45).

Le taux de survie globale à 5 ans dans notre étude était de 88% ; IC95% [0.61 - 0.97] dans le groupe ADKaEBV, représentant les patients de stade I-III.

Dans la série de Song et al., parmi les trois sous-types histologiques décrits précédemment, les patients atteints du sous-type LELC de l'ADKaEBV présentaient une meilleure survie globale et sans récurrence, suivis par les patients atteints de CLR, qui présentaient une meilleure survie que les patients atteints d'adénocarcinome ordinaire (43). Cette sous-classification histologique de l'ADKaEBV en trois sous-ensembles distincts semble donc être un paramètre pronostique. Nous n'avons pas utilisé cette classification dans notre étude. Elle fera l'objet de la relecture des lames qui est en cours.

En effet chez les patients atteints d'ADKaEBV, les lymphocytes infiltrant la tumeur ou les cellules dendritiques ont été associés à un pronostic favorable.

L'infiltration lymphocytaire autour d'une tumeur peut être considérée comme une réaction immunitaire de l'hôte contre les cellules tumorales, bien que l'on ne connaisse pas exactement la fonction exacte de l'infiltrat cellulaire. On peut en déduire qu'une infiltration lymphocytaire plus dense pourrait être considérée comme une forte réaction immunitaire de l'hôte, et cette hypothèse est bien corrélée avec les différences de pronostic. L'application de ce type de sous-classification histologique de l'ADKaEBV, basée principalement sur la réponse immunitaire des cellules de l'hôte, peut être utile pour prédire le pronostic non seulement des patients atteints d'ADKaEBV mais aussi des patients atteints d'autres types histologiques de cancer gastrique non à EBV.

Une élucidation plus poussée des mécanismes sous-jacents des réponses immunitaires des cellules de l'hôte pourrait orienter le développement futur de l'immunothérapie comme stratégie thérapeutique pour les patients atteints d'ADKaEBV (18) (43).

En revanche, certains auteurs n'ont pas retrouvé de différence de survie. Dans la série de 202 patients en Chine, Wang and al avait montré l'absence de différence de survie globale en faveur des ADKnEBV avec une médiane de survie de 37 mois IC95% [33,7 – 40,2] contre 29,2 mois IC95% [24,2 – 34,2] chez les ADKaEBV. On note dans sa population des patients majoritairement (81%) en stade III (AJCC 7^{ième} édition) (46). D'autres essais ont montré plus de décès dans le groupe ADKaEBV mais statistiquement non significatifs (47,48).

L'analyse des données concernant la chimiothérapie néoadjuvante sur les ADKaEBV a montré une tendance à un effet non bénéfique sur cette population. Cette hypothèse reste à démontrer par un échantillon plus large car des tests statistiques n'ont pas été réalisés compte tenu de notre faible échantillon.

Les données précliniques ont montré que l'ADKaEBV est résistant aux options de chimiothérapie actuelles, notamment le docétaxel (22) et le 5-FU (23). Des essais portant sur la réponse clinique aux inhibiteurs anti-PD1 (expression moléculaires caractéristiques des ADKaEBV) sont en cours d'évaluation. Sur la base de l'essai de phase II KEYNOTE-059 (49), la Food and Drug Administration américaine a approuvé le pembrolizumab pour les patients atteints de cancers gastriques (PD-L1+) au stade avancé, ayant progressé avec plus de deux lignes de chimiothérapie. Cet essai a montré une amélioration du taux de réponse globale (ORR) parmi les tumeurs PD-L1+, par rapport aux tumeurs PD-L1- (15,5% contre 5,5%).

Dans une étude prospective de phase 2, Kim et al. ont observé une efficacité du pembrolizumab (anticorps monoclonal anti-PD-L 1 et 2) chez les patients atteints de cancer gastrique avec un statut MSI (7 patients) et de cancer gastrique lié à EBV (6 patients) au stade métastatique. Le taux de réponse global était de 85,7 % chez les patients MSI, et de 100 % pour les patients à ADKaEBV (50).

Si la survie des ADKaEBV reste controversée dans la littérature, notre étude permet de mettre en évidence une différence significative sur la survie en faveur de l'ADKaEBV, surtout à un stade précoce. Nous avons fait le choix d'exclure les patients MSI dans notre étude car nous disposons de plus de connaissances sur ce groupe d'adénocarcinome gastrique dans la littérature qui ont un pronostic à part. Selon les connaissances actuelles, des aberrations génomiques contribuant à l'expression accrue de la PD-L1 ont été observés dans les sous-types MSI et EBV des cancers gastriques. L'expression de la PD-L1 a été observée dans environ 50% des cellules tumorales et 94% des cellules immunitaires du sous-type EBV. Elle a également été observée dans environ 33 % des cellules tumorales et 45 % des cellules immunitaires des tumeurs MSI (51). Ainsi l'exclusion des patients MSI permettait de caractériser les ADKaEBV par rapport aux autres types MSS.

Notre étude présente des limites, principalement liées à sa nature rétrospective, monocentrique, avec un échantillon de petite taille limitant la faisabilité de certains tests statistiques. Elle est néanmoins la première étude française sur les ADKaEBV par la taille de son échantillon. Par ailleurs, la période d'inclusion étant longue, les modalités thérapeutiques ont évolué au fur et à mesure du temps, ce qui a pu influencer sur la survie dans patients.

CONCLUSION

L'ADKaEBV est une entité à part entière avec des caractéristiques clinico-pathologiques propres. Nous avons montré une meilleure survie globale et sans récurrence surtout à un stade non métastatique par rapport aux ADKnEBV en dehors des MSI. L'effet des traitements néoadjuvants standards reste à être démontré car l'effectif de notre échantillon ne permettait pas de réaliser des tests statistiques mais une tendance d'effet non bénéfique était observée. Un échantillon plus important étudié de manière observationnelle, et si possible une étude prospective randomisée, permettrait d'avoir un résultat avec plus de puissance, afin d'adapter la prise en charge des ADKaEBV, comme dans le cas des MSI. Il sera intéressant de voir la réponse TRG dans ADKaEBV après la chimiothérapie.

Le statut EBV doit être inclus dans l'analyse de routine histologique des tumeurs gastriques comme le statut MSI car ils peuvent être des biomarqueurs prédictifs utiles pour la sélection des patients dans le cadre de l'immunothérapie.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Classification moléculaire du cancer gastrique selon « The Cancer Genome Atlas » (7).....	4
Figure 2 : Adénocarcinome gastrique type intestinal (A) ; résultats après hybridation in situ EBV + (B). F. Renaud ; CBP, CHRU Lille.....	6
Figure 3: Flow chart de la population.....	12
Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier de survie globale entre les groupes ADKaEBV et ADKnEBV après appariement ; (A) survie globale ; (B) survie sans récurrence ; (C) courbe de Kalbfleisch and Prentice d'incidence cumulée de récurrence.....	19
Figure 5: Courbe Kaplan-Meier de survie dans le groupe ADKnEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; (A) survie globale (B) survie sans récurrence.....	21
Figure 6: Courbe Kaplan-Meier de survie globale dans la groupe ADKaEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; (A) survie globale (B) survie sans récurrence	22
Figure 7: Courbe Kaplan-Meier, comparaison de la survie globale (A) et la survie sans récurrence (B) des deux groupes ayant reçu un traitement néoadjuvant.	24
Figure 8: Courbe Kaplan-Meier de survie ADKaEBV vs ADKnEBV ; (A) survie globale, (B) survie sans récurrence, (C) Kalbfleisch and Prentice d'incidence cumulée de récurrence.	28
Figure 9: Courbe Kaplan-Meier de survie dans le groupe ADKnEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; (A) survie globale (B) survie sans récurrence.....	30
Figure 10: Courbe Kaplan-Meier de survie globale dans la groupe ADKaEBV en fonction du traitement néoadjuvant ; (A) survie globale, (B) survie sans récurrence	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population	15
Tableau 2: Caractéristiques des groupes ADKaEBV et ADKnEBV après appariement	17
Tableau 3: Caractéristiques de la population après appariement sans les métastatiques	26

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 15 2019;144(8):1941-53.
2. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: some industrial chemicals. Lyon, 15-22 February 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;60:1-560.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 6 juill 2006;355(1):11-20.
4. Survival for stomach cancer | Cancer Research UK [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/survival>
5. Lauren P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31-49.
6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. janv 2020;76(2):182-8.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 11 sept 2014;513(7517):202-9.
8. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol*. 1 sept 2017;3(9):1197-203.
9. Huang S-C, Ng K-F, Chen K-H, Hsu J-T, Liu K-H, Yeh T-S, et al. Prognostic factors in Epstein-Barr virus-associated stage I-III gastric carcinoma: implications for a unique type of carcinogenesis. *Oncol Rep*. août 2014;32(2):530-8.
10. Camargo MC, Kim W-H, Chiaravalli AM, Kim K-M, Corvalan AH, Matsuo K, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Gut*. févr 2014;63(2):236-43.
11. Liu X, Liu J, Qiu H, Kong P, Chen S, Li W, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 24 oct 2015;15:782.

12. Lee J-H, Kim S-H, Han S-H, An J-S, Lee E-S, Kim Y-S. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* mars 2009;24(3):354-65.
13. Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhao X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci.* avr 2010;53(4):524-30.
14. Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, et al. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn J Radiol.* janv 2009;27(1):4-19.
15. Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest.* juill 1994;71(1):73-81.
16. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* sept 2009;137(3):824-33.
17. Koriyama C, Akiba S, Minakami Y, Eizuru Y. Environmental factors related to Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Japan. *J Exp Clin Cancer Res.* déc 2005;24(4):547-53.
18. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer.* juill 1976;38(1):232-43.
19. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, Mikata A, Nunomura M, Saitoh N, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol.* oct 1993;143(4):1063-71.
20. Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci.* févr 2008;99(2):195-201.
21. Shinozaki-Ushiku A, Kunita A, Isogai M, Hibiya T, Ushiku T, Takada K, et al. Profiling of Virus-Encoded MicroRNAs in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Their Roles in Gastric Carcinogenesis. *J Virol.* mai 2015;89(10):5581-91.
22. Shin HJ, Kim DN, Lee SK. Association between Epstein-Barr virus infection and chemoresistance to docetaxel in gastric carcinoma. *Mol Cells.* 2011;32(2):173-9.
23. Shin J-Y, Kim J-O, Lee SK, Chae H-S, Kang J-H. LY294002 may overcome 5-FU resistance via down-regulation of activated p-AKT in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer cells. *BMC Cancer.* 13 août 2010;10:425.
24. Nishikawa J, Iizasa H, Yoshiyama H, Shimokuri K, Kobayashi Y, Sasaki S, et al. Clinical Importance of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer. *Cancers (Basel).* 29 mai 2018;10(6).

25. Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. juill 2004;128(7):765-70.
26. van Beek J, zur Hausen A, Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH, Middeldorp JM, van den Brule AJC, et al. EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol*. 15 févr 2004;22(4):664-70.
27. Kang GH, Lee S, Kim WH, Lee HW, Kim JC, Rhyu M-G, et al. Epstein-barr virus-positive gastric carcinoma demonstrates frequent aberrant methylation of multiple genes and constitutes CpG island methylator phenotype-positive gastric carcinoma. *Am J Pathol*. mars 2002;160(3):787-94.
28. Camargo MC, Koriyama C, Matsuo K, Kim W-H, Herrera-Goepfert R, Liao LM, et al. Case-case comparison of smoking and alcohol risk associations with Epstein-Barr virus-positive gastric cancer. *International Journal of Cancer*. 15 févr 2014;134(4):948-53.
29. Chapel F, Fabiani B, Davi F, Raphael M, Tepper M, Champault G, et al. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma in Western patients: comparison of pathological parameters and p53 expression in EBV-positive and negative tumours. *Histopathology*. mars 2000;36(3):252-61.
30. Yanagi A, Nishikawa J, Shimokuri K, Shuto T, Takagi T, Takagi F, et al. Clinicopathologic Characteristics of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer Over the Past Decade in Japan. *Microorganisms*. 1 sept 2019;7(9).
31. Kattoor J, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Ding S, Eizuru Y, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in southern India: A comparison with a large-scale Japanese series. *J Med Virol*. nov 2002;68(3):384-9.
32. Park JH, Kim EK, Kim YH, Kim J-H, Bae YS, Lee YC, et al. Epstein-Barr virus positivity, not mismatch repair-deficiency, is a favorable risk factor for lymph node metastasis in submucosa-invasive early gastric cancer. *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. oct 2016;19(4):1041-51.
33. Yanai H, Murakami T, Yoshiyama H, Takeuchi H, Nishikawa J, Nakamura H, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and atrophic gastritis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. juill 1999;29(1):39-43.
34. Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer*. 1 août 1994;74(3):805-9.
35. Nishikawa J, Yanai H, Hirano A, Okamoto T, Nakamura H, Matsusaki K, et al. High prevalence of Epstein-Barr virus in gastric remnant carcinoma after Billroth-II reconstruction. *Scand J Gastroenterol*. juill 2002;37(7):825-9.

36. Kaizaki Y, Hosokawa O, Sakurai S, Fukayama M. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in the remnant stomach: de novo and metachronous gastric remnant carcinoma. *J Gastroenterol.* juin 2005;40(6):570-7.
37. Dougherty SH, Foster CA, Eisenberg MM. Stomach cancer following gastric surgery for benign disease. *Archives of Surgery (Chicago, Ill: 1960).* mars 1982;117(3):294-7.
38. Baas IO, van Rees BP, Musler A, Craanen ME, Tytgat GN, van den Berg FM, et al. Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus infection and the p53 tumour suppressor pathway in gastric stump cancer compared with carcinoma in the non-operated stomach. *Journal of Clinical Pathology.* sept 1998;51(9):662-6.
39. Yanai H, Shimizu N, Nagasaki S, Mitani N, Okita K. Epstein-Barr virus infection of the colon with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology.* juin 1999;94(6):1582-6.
40. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, Sato E, Tanaka S, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol.* sept 1991;139(3):469-74.
41. Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer.* 1 mai 1994;73(9):2239-49.
42. Song H-J, Kim K-M. Pathology of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and its relationship to prognosis. *Gut Liver.* juin 2011;5(2):143-8.
43. Song H-J, Srivastava A, Lee J, Kim YS, Kim K-M, Ki Kang W, et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology.* juill 2010;139(1):84-92.e2.
44. Sohn BH, Hwang J-E, Jang H-J, Lee H-S, Oh SC, Shim J-J, et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 26 juill 2017;
45. Qiu M-Z, He C-Y, Yang D-J, Zhou D-L, Zhao B-W, Wang X-J, et al. Observational cohort study of clinical outcome in Epstein-Barr virus associated gastric cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920937434.
46. Shen H, Zhong M, Wang W, Liao P, Yin X, Rotroff D, et al. EBV infection and MSI status significantly influence the clinical outcomes of gastric cancer patients. *Clin Chim Acta.* août 2017;471:216-21.
47. Kijima Y, Ishigami S, Hokita S, Koriyama C, Akiba S, Eizuru Y, et al. The comparison of the prognosis between Epstein-Barr virus (EBV)-positive gastric carcinomas and EBV-negative ones. *Cancer Lett.* 8 oct 2003;200(1):33-40.

48. Truong CD, Feng W, Li W, Khoury T, Li Q, Alrawi S, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res.* 3 févr 2009;28:14.
49. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 10 2018;4(5):e180013.
50. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim K-M, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 2018;24(9):1449-58.
51. Derks S, Liao X, Chiaravalli AM, Xu X, Camargo MC, Solcia E, et al. Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget.* 31 mai 2016;7(22):32925-32.

AUTEUR : Nom : AMETO

Prénom : TCHALLA

Date de soutenance : lundi 19 octobre 2020

Titre de la thèse : Description des caractéristiques clinico-pathologiques et analyse de la survie des patients atteints d'adénocarcinome gastrique lié à Epstein Barr Virus.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Thèse de docteur en médecine

DES + spécialité : Chirurgie générale et digestive

Mots-clés : adénocarcinome gastrique, Epstein Barr Virus, survie globale, survie sans récidive.

Résumé :

Objectifs: L'ADKaEBV est une entité décrite dans la classification moléculaire du TCGA dont les caractéristiques sont mal connues. Le but était de comparer ses caractéristiques par rapport à celles des adénocarcinomes gastriques non liés à l'EBV (ADKnEBV).

Méthodes: Les données entre août 1994 et mars 2020 ont été analysées. L'infection à l'EBV était détectée par hybridation *in situ* à partir de tissu-microarrays. Pour analyser la survie, les patients à ADKaEBV ont été appariés aux patients ADKnEBV sur les critères oncologiques pronostiques (sexe, ASA, localisation tumorale, traitement néo-adjuvant, stade TNM, marge de résection chirurgicale).

Résultats: 22 patients (5.2%) présentaient un ADKaEBV sur 417 analysés. L'ADKaEBV était plus fréquent chez les hommes (95,5%) et étaient situés majoritairement au niveau du 1/3 supérieur de l'estomac (72,7%). Plusieurs sous-types histologiques étaient souvent associés au sein d'une même tumeur et un stroma lymphoïde était une caractéristique majeure des ADKaEBV (22 vs 0,5%). Les patients à ADKaEBV présentaient une tendance à une meilleure survie globale et sans récidive proche de la significativité respectivement $p=0,064$; (HR=2,71; IC 95%: [0,94–7,80]), $p=0,072$; (HR=2,41, IC 95%: [0,92–6,31]). Ces résultats se confirmaient après exclusion des patients métastatiques ($n=3$), avec une survie globale et sans récidive meilleure, respectivement $p=0,050$ (HR=3,33; IC 95% [0,99–11,1]), $p=0,036$ HR=3,63; IC 95% [1,08–12,15].

Conclusion: Les ADKaEBV représentent une entité clinico-pathologique à part. De façon intéressante, leur profil histologique apparaissait hétérogène. Ils ont un meilleur taux de survie globale et sans récidive après appariement sur les critères pronostiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Asseseurs : Madame le Docteur Florence RENAUD, Madame le Docteur Anne PLOQUIN

Directrice de thèse : Madame le Professeur Clarisse EVENO

